

# Brugada 症候群症例の臨床経過，心事故予測因子，植込み型除細動器の適応について

特発性心室細動研究会(J-IVFS)事務局

高木雅彦 関口幸夫 横山泰廣 相原直彦  
青沼和隆 平岡昌和

特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録後1年以上経過し、追跡可能であった460例のBrugada症候群症例〔自然発生あるいは薬剤誘発性 type 1 心電図(ECG)を示す症例〕について、心事故〔突然死または心室細動(VF)〕発生率を解析し、心停止既往群(VF群, 84例)、失神群(Sy群, 109例)、無症候群(As群, 267例)の3群間での比較検討を行った。また、臨床的特徴、安静時12誘導心電図所見について解析し、心事故予測因子を検討した。さらに、我が国における植込み型除細動器(ICD) class II 適応症例の予後を比較検討した。平均50カ月の経過観察にて、心事故発生率はVF群32.1%、Sy群7.3%、As群1.1%であり、3群間で有意差を認めた( $p < 0.0001$ )。VFまたは失神の既往、心房細動(AF)の既往、 $V_2$ 誘導でのr-J間隔〔r波の開始点からJ点(S波以降で最も高い点)までの間隔〕 $> 90$  msec、0.1 mV以上のJ波を下壁と側壁誘導両者に認める症例で心事故発生率が有意に高く、これらの指標が心事故予測因子として重要と考えられた。ICD class II a 適応とII b 適応症例では心事故発生率に差を認めず、VFや心停止既往例以外の症例に対するICD適応については再考が必要と考えられた。

**Keywords**

- Brugada 症候群
- 早期再分極
- ICD 適応
- 予後

J-IVFS 事務局  
筑波大学人間総合科学研究科病態制御学循環器内科  
(〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1)

## I. はじめに

Brugada 症候群は、心室細動(VF)または心停止の既往のある症例では、突然死のリスクが高いことが明らかになっている<sup>1), 2)</sup>。無症候症例の予後に関しては見解が分かっているが、我が国での報告<sup>3)~6)</sup>、および近年の海外の報告<sup>7)</sup>では比較的良好と考えられている。我が国の無症候症例の心事故発生率(年間0.3~0.5%)から考慮すると、VFまたは心停止の既往のない症例の予後予測因子を検討するために

*Clinical Follow-up, Predictors of Cardiac Events, and ICD Indication in Patients with Brugada Syndrome*  
Masahiko Takagi, Yukio Sekiguchi, Yasuhiro Yokoyama, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma, Masayasu Hiraoka

は、より多くの症例で長期間の観察を行う研究が必要である。本研究では、毎年 Brugada 症候群症例についてこれらを検討し、報告している<sup>8)</sup>。今回も多数例を用いて、より長期の予後および心事故予測因子について検討した。また、Brugada 症候群に対する植込み型除細動器(ICD)の適応基準として日本循環器学会がガイドラインを作成しているが<sup>9)</sup>、本研究においては VF または心停止の既往のない症例に対する class II 適応の妥当性について検討した。

## II. 対 象

対象は 2002 年 2 月から 2011 年 1 月に本研究会に登録され、1 年以上経過後も追跡可能であった 460 例の Brugada 症候群症例〔自然発生あるいは薬剤誘発性 type 1 心電図(ECG)を示す症例, 男性 432 例, 平均年齢  $52 \pm 14$  歳〕である。心停止既往群(VF 群, 84 例), 失神群(Sy 群, 109 例), 無症候群(As 群, 267 例)に分類し、これら 3 群間での比較検討を行った。

## III. 方 法

### 1. 臨床経過

心事故(突然死または VF)の発生率を検討した。

### 2. 心事故予測因子の検討

#### 臨床的特徴

性別, 突然死および Brugada 症候群の家族歴, 心房細動(AF)の既往, 自然発生または薬物誘発性 type 1 ECG の頻度, 加算平均心電図の陽性率, 電気生理学的検査(EPS)による VF の誘発性について検討した。

#### 安静時 12 誘導心電図所見

安静時 12 誘導心電図において、以下の項目について計測した。

1. R-J 間隔: r 波の開始点から J 点(S 波以降で最も高い点)までの間隔(msec)
2. r-T peak 間隔(rTp): r 波の開始点から T 波頂上点までの間隔(msec)
3. r-T end 間隔(rTe): r 波の開始点から T 波終了点(接線法で接線と基線の交点)までの間隔

(msec)

4. 再分極過程の貫壁性のばらつき(TDR):  $rTe - rTp$
5. J amplitude (J amp): J 点の基線(P 波開始点間を結んだ線)からの振幅(mV)
6. J-T end 間隔(JTe): J 点の開始点から T 波終了点までの間隔(msec)

上記 6 項目については、 $V_2$  誘導にて各々計測した。左側胸部誘導の代表として、 $V_6$  誘導にて上記項目(5)以外[r-J 間隔は QRS 幅(msec)として計測]を計測した。rTp, rTe, TDR, JTe については、 $\times 1/\sqrt{RR}$  間隔で補正した補正值を計測した。

計測は患者背景を知らない 3 名の循環器医が行い、その平均値を 3 群間で比較検討した。

また、Haïssaguerre ら<sup>10)</sup>の報告と同様に、0.1 mV 以上のスラーまたはノッチ型の J 点の上昇を下壁あるいは側壁誘導の 2 誘導以上認める症例を早期再分極(early repolarization: ER)例と定義し、Brugada 症候群症例での ER の頻度, 局在, 予後への関与について検討した。

## IV. 結 果

### 1. 臨床経過(図 1)

対象の全 460 例の平均観察期間は  $50 \pm 32$  ヶ月で、各群の平均観察期間は VF 群  $46 \pm 35$  ヶ月, Sy 群  $52 \pm 34$  ヶ月, As 群  $50 \pm 30$  ヶ月で、3 群間にて有意差を認めなかった。心事故発生率は 3 群間で有意差を認め ( $p < 0.0001$ ), VF 群 32.1%, Sy 群 7.3%, As 群 1.1% で VF 群に最も多く認めた(図 1)。

### 2. 心事故予測因子の検討

#### 臨床的特徴(図 2)

性別, 突然死および Brugada 症候群の家族歴, 加算平均心電図の陽性率, 自然発生または薬物誘発性 type 1 ECG の頻度, EPS での VF の誘発率は、いずれも心事故発生群と非発生群で有意差を認めず、心事故発生の予測因子とならなかったが、AF の既往については、既往を有する症例で有意に心事故発生率が高かった ( $p=0.004$ ) (図 2)。

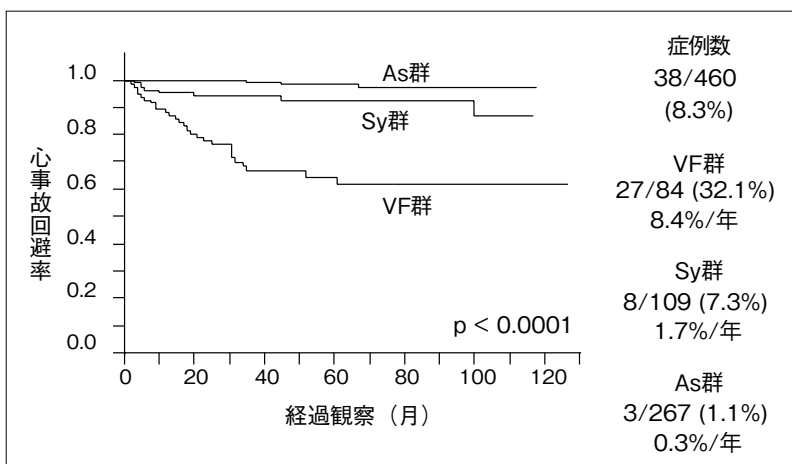


図1 心事故発生率の3群間比較

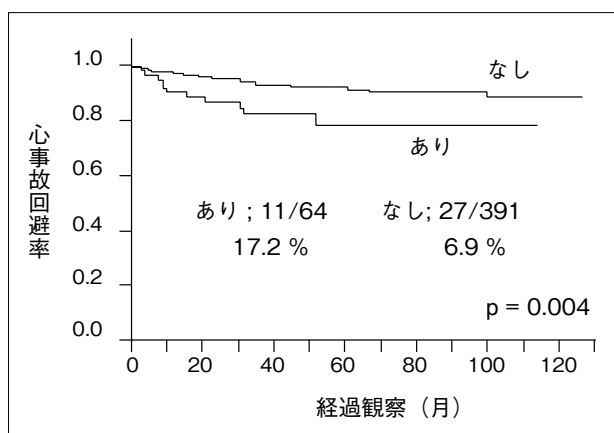


図2 心房細動の既往による心事故発生率の比較

### 安静時12誘導心電図所見(図3~5)

$V_2$ 誘導でのr-J間隔 $> 90$  msecの症例で心事故発生率が有意に高かった( $p=0.02$ ) (図3)。その他の計測項目については、3群間で有意差を認めなかった。

ERは460例中53例(11.5%)に認められた。VF群14例(16.7%), Sy群13例(11.9%), As群26例(9.7%)の3群間に有意差を認めなかった。ER症例と非ER症例での心事故発生率には有意差を認めず(図4), ERの合併自体は心事故発生の予測因子とならなかったが、下壁および側壁誘導にERを認める症例はそれ以外の症例に比べ、有意に心事故発生率が高かった( $p=0.04$ ) (図5)。

日本循環器学会ガイドラインに基づく ICD class

II適応症例を128例に認め、その内訳はclass II a適応70例とII b適応58例であった。平均観察期間は $53 \pm 31$ ヵ月で、心事故発生率はclass II a適応とII b適応で有意差を認めず( $p=0.64$ )、II a適応は7.1%、II b適応は3.4%であった(図6)。

### V. 考 察

今回の460例のBrugada症候群症例について、平均50ヵ月の経過観察にて心事故発生率を解析したところ、予後については従来われわれの報告と同様であった。また、心事故予測因子も同様で、VFまたは心停止の既往、AFの既往、 $V_2$ 誘導でのr-J間隔 $> 90$  msec、下壁および側壁誘導に広範囲にERを認める症例で心事故発生率が有意に高かったことから、これらの指標が重要と考えられた。さらに、VFまたは心停止の既往のない症例に対するICD class II適応については、class II a適応とII b適応で心事故発生率に有意差を認めず、今後の検討課題と考えられた。

Brugada症候群症例の心事故発生率については、近年の欧米による多数例での報告<sup>7)</sup>と同様に、有症候症例で高率であった。一方、無症候症例では極めて低率で、短期予後は良好と考えられた。

心事故予測因子としては、Brugadaらは自然発生型1 ECG、EPSでのVFの誘発性が重要であると報告しているが<sup>11)</sup>、今回のわれわれの検討では

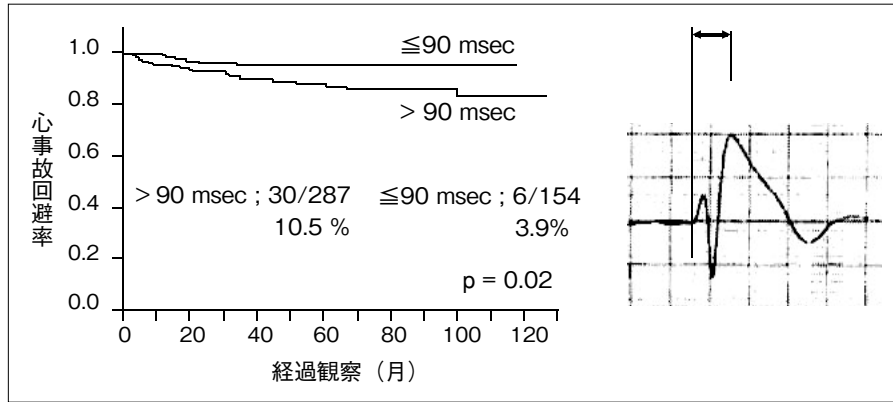


図3 V<sub>2</sub>誘導におけるr-J間隔による心事故発生率の比較

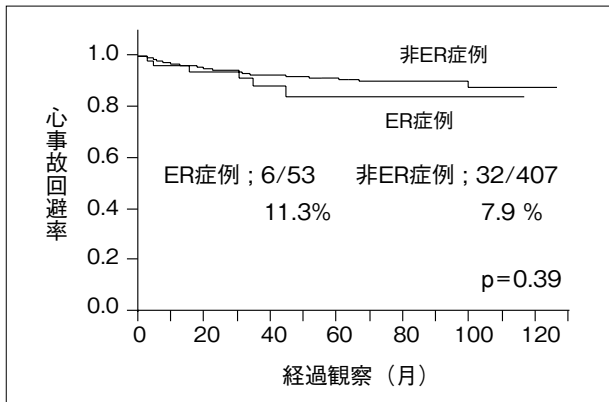


図4 早期再分極の有無による心事故発生率の比較  
ER：早期再分極

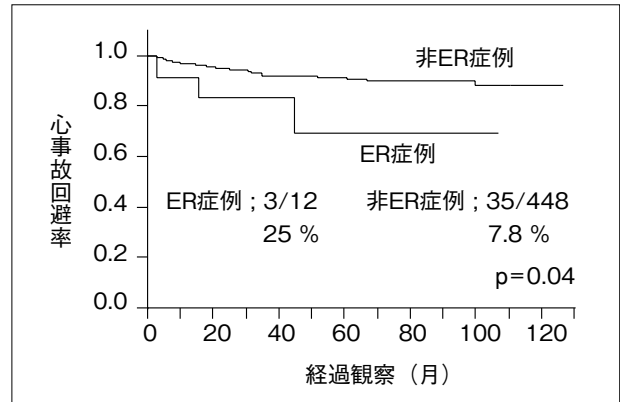


図5 下壁および側壁誘導における早期再分極の有無による心事故発生率の比較  
略語は図4参照。

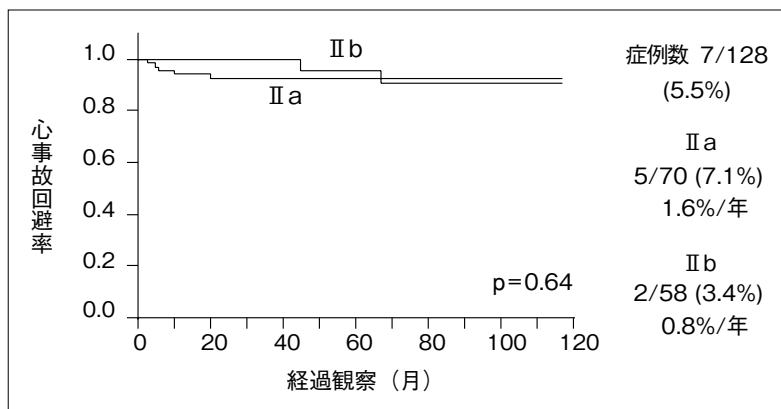


図6 日本循環器学会ガイドラインに基づくICD class II適応症例における心事故発生率の比較

これらの項目は明らかな心事故予測因子とならなかった。心事故予測に対するEPSの意義については、EPSの方法やエンドポイントの違いが問題視されている。そのため、我が国でも統一プロトコールによる前向き研究(J-IVFS EP Testing)が進行しており、その結果が期待される。一方、心電図学的特徴においては、V<sub>2</sub>誘導でのr-J間隔>90 msecの症例で心事故発生率が有意に高く、この結果は、従来のわれわれの報告<sup>8)</sup>やAtarashiら<sup>12)</sup>の報告と同様であることから、高リスク群の評価として心室の伝導遅延(脱分極異常)が重要であることが示唆された。

Brugada症候群における下壁、側壁誘導でのERの意義については、いまだ見解が分かれているが<sup>13), 14)</sup>、今回のわれわれの検討でも、ERの合併自体は心事故発生の予測因子にならなかったものの、その広がり下壁および側壁誘導の広範囲に分布する症例で、有意に心事故発生率が高かった。これらのER相での電氣的異常がより広範囲に認められるBrugada症候群症例で、心事故の発生率が高くなる可能性が示唆された。

今回の検討でも、無症候症例の心事故発生は3例のみであり、無症候症例の心事故予測因子を確定できなかった。これを明らかにするためには、今後さらに症例を積み重ね、長期間の経過観察を行う必要がある。

VFまたは心停止の既往のないBrugada症候群症例に対する、我が国におけるICDの適応(class II適応)の妥当性について検討したが、残念ながらclass II a適応とII b適応で心事故発生率に有意差を認められず、現在のclass II適応ではリスク評価が不十分と考えられた。今後はその内訳について詳細に検討する必要がある。

## 【文 献】

- 1) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J : Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1342 ~ 1347
- 2) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P : Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*, 2002 ; 105 : 73 ~ 78
- 3) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads : Japanese Registry of Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920
- 4) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, Matsumoto N, Iwasaka T : Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 38 : 771 ~ 774
- 5) Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, Nagase S, Nakamura K, Morita H, Matsubara H, Emori T, Ohe T : Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 2 ~ 6
- 6) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, Yano K : The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram : a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 38 : 765 ~ 770
- 7) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Merzagalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, LeMarec H, Wolpert C, Wilde AAM : Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome. Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 2010 ; 121 : 635 ~ 643
- 8) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Aonuma K, Hiraoka M : Clinical follow-up and predictors of cardiac events in patients with Brugada syndrome. *Jpn J Electrocardiology*, 2012 ; 32(Suppl 1) : 5 ~ 10
- 9) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011年度合同研究班報告) : QT延長症候群(先天性・二次性)と

Brugada 症候群の診療に関するガイドライン(2012年改訂版)([http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_aonuma\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_aonuma_h.pdf)) (2016年2月閲覧)

- 10) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquié JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clémenty J : Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2016 ~ 2023
- 11) Brugada J, Brugada R, Brugada P : Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*, 2003 ; 108 : 3092 ~ 3096
- 12) Atarashi H, Ogawa S ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 8 ~ 10
- 13) Letsas KP, Sacher F, Probst V, Weber R, Knecht S, Kalusche D, Haïssaguerre M, Arentz T : Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2008 ; 5 : 1685 ~ 1689
- 14) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H ; Brugada Syndrome Investigators in Japan : Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009 ; 2 : 495 ~ 503